

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Martini

THESIS

MARBURG

1966

„Glykosidintoxikation“

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Bärbel Dirksen

aus Bensheim

Marburg 1966

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Martini

„Glykosidintoxikation“

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Bärbel Dirksen

aus Bensheim

Marburg 1966

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 7. 7. 1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med. O. Braun-Falco
Referent: Prof.Dr.med. P. Schölmerich
Correferent: Prof.Dr.med. W. Schmid

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A EINLEITUNG	1
Bedeutung der Therapie mit Glykosiden	1
Grenzen der Therapie	3
Nebenwirkungen	4
B MATERIAL	6
C ERGEBNISSE	8
1) Symptomatologie der Intoxikationser- scheinungen	8
1. Gastrointestinale Symptome	8
2. Neurologische Symptome	8
3. Abweichungen im Herzrhythmus	9
2) Kalium und Glykoside	15
D BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	19
1) Vergleich eigener Befunde mit der Literatur	19
2) Abhängigkeit von Glykosiden	25
Ursachen: 1. Falsche Dosierung	28
2. Verminderte Glykosidtoleranz	29
3. Suicidversuch	29
3) Kalium und Glykoside	30
4) Therapie der Glykosidintoxikation	34
E ZUSAMMENFASSUNG	37
LITERATURVERZEICHNIS	38



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Bedeutung der Therapie mit Glykosiden.

Schon lange vor W. WITHERING, auf den die wissenschaftliche Entdeckung der Herzglykoside zurückgeht, wurden glykosidhaltige Pflanzenextrakte als Heilmittel und Gifte verwendet. WITHERING (1785) erkannte jedoch als erster die Bedeutung des Fingerhuts als wirksamen Bestandteil eines diuretischen Tees und stellte die bis heute noch gültigen Richtlinien der Glykosidanwendung auf. Die Formen der Glykosidtherapie haben sich im Laufe der Zeit oftmals gewandelt. Unter dem Einfluß von FRAENKEL (1906) und EDENS (1916 und später) gewann die intravenöse Strophanthinanwendung in Deutschland größte Verbreitung. In Frankreich dagegen war seit NATIVELLE (1864) das langwirkende Digitoxin üblich. Erst nach dem zweiten Weltkrieg kam es auf dem Umweg über Amerika auch in Deutschland in Gebrauch.

Die Grundwirkung der Herzglykoside beruht in erster Linie auf ihrem positiv inotropen Effekt, d.h. auf einer Verbesserung der systolischen Kontraktionskraft des Herzmuskels. Daraus erklären sich zwanglos alle übrigen Wirkungen der Glykoside, wie die Verkürzung der Anspannungszeit, die Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens, die Erniedrigung der Herzfrequenz, Absinken des Venendrucks, Verkleinerung des Herzens und Gewichtsverlust durch Ausschwemmung von Ödemen. Die Abnahme der Herzfrequenz bei zunehmender Kontraktionskraft des Herzmuskels kann einmal damit erklärt werden, daß durch das größere Schlagvolumen eine Steigerung der Frequenz nicht mehr notwendig ist, um das gleiche Herzminutenvolumen zu fördern. Zum anderen beruht das Absinken der Herzfrequenz sicher auf der negativ chronotropen Wirkung der Glykoside, die als Vaguswirkung gedeutet wird.

Der hemmende Einfluß auf die atrioventrikuläre Überleitung ist eine weitere wichtige Glykosidwirkung. Besonders bei der schnellen Form der absoluten Arrhythmie durch Vorhof-

flimmern kommt es allein durch die Bremsung der Überleitung zu einer wesentlichen Verbesserung der Kreislaufverhältnisse.

Die Bedeutung der Glykoside liegt somit ⁱⁿ ihrer Doppelwirkung, sie können sowohl hemmende als auch stimulierende Einflüsse haben. Der hemmende Einfluß wirkt sich besonders auf die physiologische Reizbildung im Sinusknoten und die Erregungsleitung aus, die stimulierende Wirkung dagegen auf das übrige spezifische System.

Zu erwähnen sei noch eine Eigenschaft der Digitaliskörper, die sie gerade für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz so geeignet macht, nämlich die langsame Geschwindigkeit, mit der sich die Glykosidwirkung entfaltet, und mit der sie wiederum abklingt.

Es ist heute weitgehend gesichert, daß die Glykoside am Herzmuskel angreifen, in dem sie auf die kontraktile Proteine und das intrazelluläre Ionenmilieu direkt einwirken. Veränderungen der kontraktile Proteine, durch einen Myokardschaden z.B., oder Änderungen im intrazellulären Ionenmilieu, wie sie durch Elektrolytstörungen besonders des Kaliums entstehen können, führen dann häufig zu einer Herabsetzung der Glykosidwirkung. Im Prinzip wirken die einzelnen Glykoside alle gleich, sie unterscheiden sich lediglich in ihrem Wirkungseintritt, der Wirkdauer und der Resorptionsquote. Wahrscheinlich kommt als Ursache für einen unterschiedlichen Wirkungseintritt eine verschieden starke Serumalbuminbindung in Frage, sodaß bei den stark haftenden Glykosiden, wie beim Digitoxin und Lanatosid A, die Latenzzeit auch entsprechend verlängert ist. Gitoxin und Lanatosid B haben eine mittelstarke Haftung, ihre Latenz ist dementsprechend auch kürzer. Bei Strophanthin und Scilla ist die Serumalbuminbindung sehr locker und dadurch die Latenz auch ganz kurz. Die Wirkdauer wird einmal bestimmt durch die Vollwirkdosis und zum anderen durch den täglichen Wirkungsverlust. Für die Glykoside ist zwar die Vollwirkdosis etwa gleichgroß, der

tägliche Wirkungsverlust variiert aber ebenso wie die Latenz und zwingt zu verschiedenartigen Dosierungen. Für die orale Anwendung spielt die Resorptionsquote der einzelnen Glykoside eine wichtige Rolle. Enterale Resorption und Resorptionsgeschwindigkeit sind umso größer, je geringer die Wasserlöslichkeit und je größer die Lipidlöslichkeit ist. Extreme, auch hinsichtlich der Resorption, sind Digitoxin mit kleinster Wasserlöslichkeit und bester Resorption (90-100 %) und Strophanthin mit größter Wasserlöslichkeit und so schlechter Resorption (10-20 %), daß man bei diesem auf eine orale Medikation ganz verzichtet hat.

Eine erfolgreiche Digitalistherapie ist nur dann gewährleistet, wenn nach Möglichkeit alle Faktoren, die die Glykosidwirkung am Herzmuskel herabsetzen können, ausgeschaltet werden. Außerdem müssen Latenz und Wirkdauer der Glykoside genau beachtet werden.

Ziel einer jeden Glykosidtherapie ist es, dem insuffizienten Herzen einen Teil seiner verlorengegangenen Kontraktionskraft wieder zurückzugeben und eine möglichst weitgehende Kompensation zu erreichen.

Grenzen der Therapie.

Verglichen mit anderen Arzneimitteln ist der therapeutische Spielraum der Glykoside relativ klein. Neben der Beachtung von Latenz und Wirkdauer ist die Variabilität von Glykosidbedarf und -toleranz beim Herzkranken ein wesentliches Problem der Digitalistherapie und macht eine individuelle Dosierung notwendig. Zwar liegt der Glykosidbedarf bei der Mehrzahl der Fälle zwischen der Hälfte und dem Doppelten der Durchschnittsdosis (MOVITT 19 49), er kann aber beim Einzelnen sehr stark schwanken. Im allgemeinen verträgt ein gesundes Herz relativ große Glykosidmengen. Bei fortgeschrittenen Myokarderkrankungen ist der therapeutische Glykosidbedarf dagegen gesteigert, wodurch es zu einer Überdosierung mit toxischen

Erscheinungen kommen kann. Neben dem Glykosidbedarf ist es die Glykosidtoleranz, die ebenfalls keine konstante Größe darstellt. Sie kann individuell variieren und ist besonders bei ausgeprägter Herzinsuffizienz deutlich herabgesetzt. Infolge einer verminderten Toleranz können Nebenwirkungen schon bei therapeutischen Dosen auftreten, ehe eine ausreichende Glykosidwirkung erreicht wird. Durch diese Variabilität von Glykosidbedarf und -toleranz wird die therapeutische Breite der Glykoside stark eingeschränkt. Bedeutsam ist, daß es keine scharfe Grenze zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung gibt.

Nebenwirkungen.

Bei Überschreiten der individuellen therapeutischen Breite treten leicht Intoxikationen auf. Dabei sind besonders drei Hauptgruppen zu unterscheiden:

- 1) Gastrointestinale Störungen: In dieser Gruppe sind Symptome von seiten des Magen-Darm-Kanals zusammengefaßt, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, die meist als Frühsymptome imponieren. Zur Zeit der Anwendung von Folia digitalis traten sie häufiger auf und wurden oft als Hinweis für eine wirksame Dosis angesehen.
- 2) Neurologische Symptome: Unter ihnen sind besonders Kopfschmerzen, Schwindelerscheinungen und visuelle Störungen, wie das Gelbsehen und das Auftreten von Skotomen, zu nennen. Diese Gruppe macht nur einen geringen Prozentsatz aus, beim Auftreten von solchen Symptomen muß aber an eine eventuelle Glykosidintoxikation gedacht werden.
- 3) Herzrhythmusstörungen: Diese Gruppe ist für die Klinik sicherlich die wichtigste. Grundsätzlich können alle Formen von Rhythmusstörungen vorkommen. Am häufigsten finden sich jedoch ventrikuläre Extrasystolen, besonders in Bigeminusanordnung, partieller Block und supraventrikuläre Extrasystolen.

Im Gegensatz zur früheren Bedeutung der Magen-Darm-Symptome sind heute Rhythmusstörungen sehr viel häufiger. Dafür gibt es mehrere Gründe, auf die hier kurz eingegangen sei.

1. In früherer Zeit wurden *Folia digitalis* verwandt, die häufig schon bei relativ niedrigen Dosen gastrointestinale Symptome verursachten. Es mußte deshalb mit der Dosierung heruntergegangen werden, ehe es überhaupt zu Intoxikationserscheinungen von seiten des Herzens kommen konnte.
2. Durch die Einführung der Glykoside in die Therapie hat sich auch die Lebenserwartung von Herzkranken erheblich vergrößert. Immer mehr werden die Glykoside auch bei schwer dekompensierten Herzen angewandt. Da der Glykosidbedarf bei derartigen Kranken gesteigert, die Glykosidtoleranz dagegen vermindert ist, so wird die therapeutische Breite mit zunehmender Herzinsuffizienz immer kleiner, Nebenwirkungen treten also schon sehr früh auf.
3. Die zur Zeit ausgedehnte Anwendung von Diuretica führt häufig zu Hypokaliämien. Eine Hypokaliämie steigert die Neigung zu ektopischen Erregungen am Herzen.

Somit spielt auch der Kaliumstoffwechsel eine wesentliche Rolle bei den Herzrhythmusstörungen. Zwischen Kaliummangel und Digitalistoleranz besteht insofern eine Beziehung, als eine Hypokaliämie die Glykosidtoleranz sehr stark herabsetzen kann, sodaß Intoxikationserscheinungen schon im Bereich der therapeutischen Breite auftreten können. Entscheidend für die Erregbarkeit des Herzens ist nicht der Kaliumspiegel im Serum, sondern der Gradient zwischen intra- und extrazellulärem Kalium. Zunahme des Gradienten bewirkt eine gesteigerte Erregbarkeit. Kardiale Störungen lassen sich durch intravenöse Kaliumzufuhr rasch beseitigen, während Kalium auf die extrakardialen toxischen Erscheinungen keinen bessernden Einfluß ausübt. (MICHEL)

B. MATERIAL.

Aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Marburg sind 1000 Fälle, die mit Glykosiden behandelt wurden, genau analysiert worden. Um einen Überblick über das Problem zu bekommen, wurde in all diesen Fällen nach Glykosidintoxikationserscheinungen gesucht. Dabei zeigten 174 von den insgesamt 1000 Patienten mehr oder weniger ausgeprägte Intoxikationszeichen. Diese wurden in Herzhrythmusstörungen, gastrointestinale und neurologische Symptome unterteilt. Selbstverständlich fanden sich bei vielen Patienten sowohl Abweichungen im Herzhrythmus als auch gastrointestinale Störungen oder neurologische Symptome.

Weiterhin wurden folgende Fragen untersucht: Einmal, wieviele der insgesamt 1000 Patienten mit den einzelnen Glykosiden behandelt wurden, zum anderen, wieviele Patienten auf das jeweilige Medikament mit Intoxikationserscheinungen reagierten. Dabei wurde herausgefunden, daß von den 1000 Patienten die meisten mit Digitoxin, Digoxin, Lanatosid C und Strophanthin behandelt wurden. Von den 359 Digitoxin-Behandelten zeigten 72 Patienten Nebenwirkungen, das sind umgerechnet 20 %. Bei den mit Digoxin, Lanatosid C und Strophanthin therapierten Fällen liegt der Prozentsatz mit Intoxikationszeichen nicht so hoch. Von den 98 Digoxin-Behandelten wiesen 11,2 %, von den 250 Fällen mit Lanatosid C 10,8 % und von den 291 Patienten mit Strophanthin nur 8,6 % Nebenwirkungen auf. Die weniger gebräuchlichen Glykoside wie Convallatoxin wurden in 5, Acetyldigoxin in 7, Lanatosid A und B und C in 5 und Scilla in 24 Fällen angewandt.

In den letzten Jahren wurde die interessante Beobachtung gemacht, daß das Kalium mit der Digitaliswirkung enge Beziehungen hat. Durch eine Reihe von Versuchen konnte festgestellt werden, daß die Herzglykoside durch hohe Kaliumkonzentrationen im Serum in ihrer Wirkung gehemmt, durch niedrige Kaliumkonzentrationen dagegen in ihrer

Wirkung verstärkt werden. Eine Hypokaliämie führt somit leicht zu Überdosierungserscheinungen in der Digitalistherapie, die sich jedoch durch Kaliumzufuhr günstig beeinflussen lassen. Unter den heutigen therapeutischen Bedingungen ist eine Hypokaliämie keine Seltenheit mehr. Im letzten Jahr wurden allein in der Medizinischen Klinik Marburg 100 Fälle festgestellt. Davon zeigten 75 Patienten typische EKG-Veränderungen wie TU-Wellen, QT Verlängerung > 110 % der Norm, ventrikuläre Extrasystolen, Überleitungsstörungen, supraventrikuläre Extrasystolen und Tachykardie. Von den insgesamt 100 Fällen erhielten 37 eine Digitalistherapie. Von diesen zeigten nur 5 Patienten ein EKG ohne Hypokaliämieveränderungen, bei den übrigen 63, die ohne Digitalis behandelt wurden, waren es 20 Patienten.

GLYKOSIDE	Zahl der behand. Pat.	Zahl der Pat. m. Nebenwirk.	%
Digitoxin	359	72	20
Digoxin	98	11	11,2
Lanatosid C	250	27	10,8
Strophanthin	291	25	8,6
Convallatoxin	5	3	
Acetyl-digitoxin	7	3	
Lanatosid A B C	5	2	
Scilla	24	1	

Abb. 1: Anzahl der Patienten mit Intoxikationszeichen nach verschiedenen Glykosiden.

C. ERGEBNISSE

1) Symptomatologie der Intoxikationserscheinungen.

Bereits in der Einleitung ist kurz auf die Intoxikationserscheinungen, die bei relativer oder absoluter Glykosid-überdosierung auftreten können, eingegangen worden. Nach ihrer Symptomatologie kann man drei große Gruppen unterscheiden:

1. Gastrointestinale Störungen
2. Neurologische Symptome und
3. Abweichungen im Herzrhythmus

Nicht zu den Zeichen einer Digitalisintoxikation sind folgende Veränderungen im EKG zu rechnen, die kurz erwähnt seien: QT-Verkürzung, eine Abflachung des T mit ST-Senkung, in schweren Fällen um tiefe, muldenförmige ST-Senkungen mit präterminal negativem T. Weniger konstant ist die AV-Verzögerung. Diese Erscheinungen sind Begleitsymptome fast jeder wirksamen Glykosidtherapie. Im einzelnen können sie an Häufigkeit und Ausprägung sehr variieren. Man kann keineswegs aus dem Auftreten solcher Symptome schließen, daß Intoxikationserscheinungen drohen, wenngleich sie bei Intoxikationserscheinungen in der Regel stärker ausgeprägt sind.

Zu 1) Gastrointestinale Symptome:

Unter den Erscheinungen von seiten des Magen-Darm-Kanals sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen Frühsymptome. Die Auslösung dieser Störungen erfolgt jedoch nicht vom Magen her, sondern wird zentral bewirkt, denn sowohl bei intravenöser wie peroraler Therapie treten die gleichen Symptome in Erscheinung. Aus der hier vorgelegten statistischen Zusammenstellung ergibt sich, daß 28,7 % der Patienten Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen aufweisen, während bei 2,3 % Durchfall aufgetreten ist.

Zu 2) Neurologische Symptome:

Unter den Symptomen von seiten des Nervensystems sind Kopfschmerzen, Schwindelercheinungen, Unruhe, Schlaf-

losigkeit und gelegentlich auch Neuralgien zu nennen. Bekannt sind auch bestimmte visuelle Erscheinungen wie Sehstörungen mit Doppeltsehen, das Auftreten von Skotomen und vor allem das bereits WITHERING bekannte Farbsehen, insbesondere das Gelbsehen. Ganz vereinzelt sind auch Psychosen beobachtet worden. Man muß jedoch immer daran denken, daß solche Erscheinungen auch auf Grund eines schlechten Allgemeinzustandes, durch eine Hypokaliämie oder durch eine Cerebralsklerose ausgelöst sein können. Deshalb wird man solche Symptome nur dann auf Glykoside beziehen können, wenn zugleich auch andere Zeichen einer Intoxikation bestehen. Aus dem untersuchten Krankengut ist zu ermitteln, daß 1,7 % der Patienten Kopfschmerzen und 1,2 % Sehstörungen angegeben haben.

Zu 3) Abweichungen im Herzrhythmus:

Diese zahlenmäßig größte und klinisch wichtigste Gruppe umfaßt die Rhythmusstörungen des Herzens. Glykoside haben in absoluter und relativer Überdosierung zwei Wirkungen. Sie verzögern die Überleitung von Vorhof und Kammer und steigern andererseits die Erregbarkeit des Herzens. Blockierungen im AV-Knoten stehen also Extrasystolen, Paroxysmen im ventrikulären und weniger häufig auch im supraventrikulären Bereich gegenüber. Die Variation der ausgelösten Rhythmusstörungen ist sehr groß.

Bei unseren 143 Patienten mit Herzrhythmusstörungen lagen in 34,3 % ventrikuläre Extrasystolen, in 26,6 % Bigeminie, in 25,2 % ein partieller Herzblock I.Grades und in geringerem Umfang supraventrikuläre Extrasystolen, partieller Block II.Grades, Sinusbradykardie, Neuauftreten von Vorhofflimmern, totaler Block, Wenckebach'sche Periodik und ventrikuläre Tachykardie vor.

Die folgende Abbildung (Abb. 2) gibt einen zahlenmäßigen Überblick derjenigen Symptome wieder, die als Neben- bzw. Begleiterscheinungen der Glykosidtherapie in 374 von insgesamt 1000 Fällen aufgetreten sind.

	<u>Zahl der Fälle</u>
<u>I. GASTROINTESTINALE STÖRUNGEN</u>	
Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen	50
Diarrhoe	4
<u>II. RHYTHMUSSTÖRUNGEN</u>	
Ventrikuläre Extrasystolen	49
Bigeminie	38
Partieller Block I.Grades	36
Supraventrikuläre E.S.	18
Partieller Block II.Grades	10
Sinusbradykardie	6
Neuaufreten von Vorhofflimmern	6
Totaler Block	4
Wenckebach'sche Periodik	3
Ventrikuläre Tachykardie	3
<u>III. EKG - VERÄNDERUNGEN</u>	
ST-Senkung (mit T-Negativität)	286
P-Veränderungen	46
QT-Verkürzungen u. Abflachung d. T-Wellen	35
<u>IV. NERVÖSE UND VISUELLE STÖRUNGEN</u>	
Kopfschmerzen	3
Sehstörungen	2

GESAMTZAHL DER PATIENTEN : 374

Abschließend sollen einige typische Fälle von Digitalis-intoxikation dargestellt werden.

Fall 1

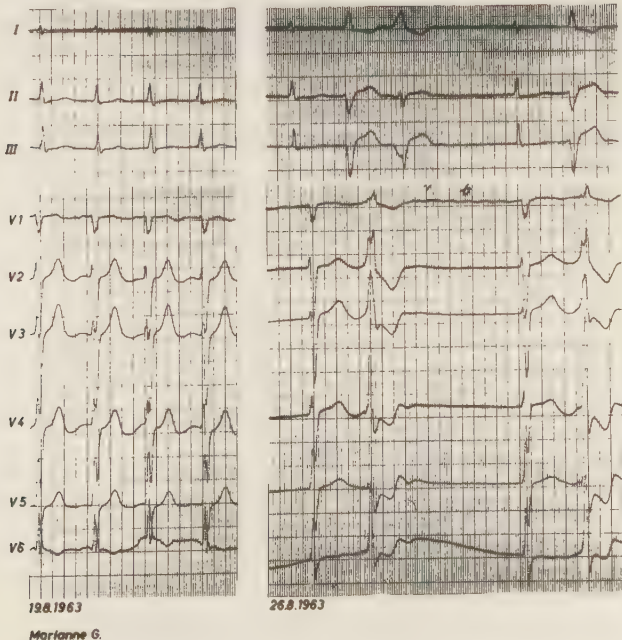
Marianne G., 49 Jahre. Kombiniertes Mitralvitium mit
relativer Tricuspidalinsuffizienz.

Anamnese: Mit 13 Jahren Gelenkrheumatismus, der sich zwei Jahre später wiederholte. Damals Feststellung eines Herzklappenfehlers. 1948 erste klinische Behandlung. Es fand sich ein großes, beidseitig dilatiertes Herz, außerdem deutliche Lungenstauung. Rekompensation mit $\frac{1}{4}$ m g Strophanthin täglich, anschließend Digipurat-Behandlung. Im EKG Arrhythmia absoluta. 15 Jahre später erneute Klinik-

aufnahme in schwer dekompenziertem Zustand. Patientin bekam zuletzt täglich 3 mal 10 Tropfen Cedilanid und 2 -3 mal pro Woche je 1/4 mg Strophanthin durch den Hausarzt. Bei der Aufnahme absolute Arrhythmie mittlerer Frequenz um 100, vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen. Weiterbehandlung mit 2 mal 1/8 mg Strophanthin vom 5.8. bis zum 16.8.63. Vom 17.8. bis zum 26.8. Digitoxin, insgesamt 2,8 mg. Daraufhin am 27. extreme Bradykardie mit Bigeminie. Gleichzeitig Übelkeit, Kopfschmerzen, Brechreiz. Absetzen der Digitalistherapie, Medikation mit 10 Tropfen Coramin-Adenosin und 1 mal 0,1 mg Atropin. Nach 4 Tagen Wiederaufnahme der Digitoxintherapie mit 1 mal 0,1 mg. Einstellung auf mittlere Frequenz von 65 bei guter Verträglichkeit. Mehrere Kontrollen des Kaliums ergaben Werte zwischen 16,5 und 18,0 mg %. (Abb.3)

Epikrise:

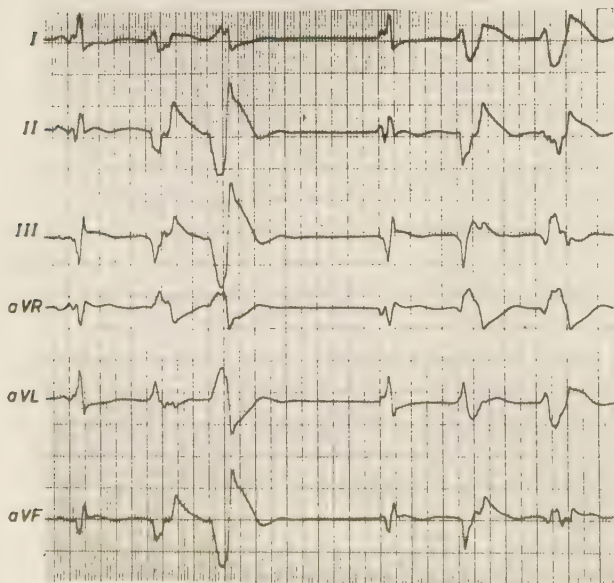
Nach einer jahrelangen Strophanthinbehandlung bis zur Vollsättigung hatte der unvermittelte Übergang auf Digitoxin, das wegen der ausbleibenden Wirkung in steigender Dosierung gegeben werden mußte, zu einer Digitalis-Intoxikation geführt.



Fall 2

Christine K., 21 Jahre. Subaortenstenose, congenitale
Hypoplasie des Aortenbogens.

August 1961 erste Klinikaufnahme. Weitere Behandlungsperioden Oktober 1961 bis Januar 1962. Bei der Aufnahme war die Patientin in schwer dekompensiertem Zustand mit Venenstauung, Herzvergrößerung, Lungenstauung, Lebervergrößerung und Ödemen. Vorher noch keine Behandlung mit Digitalis. Bei der Aufnahme Gewicht 40 kg, Beginn einer Lanicor-Therapie mit 3 mal 0,25 mg pro Tag. Kaliumwert am 1. Tag 18,1 mg %, nach zwei Tagen einmalige Dosis von 2 Tabletten Hygroton. Innerhalb von fünf Tagen Abnahme des Gewichtes um 8 kg. Nach elf Tagen Kalium 14,4 mg%, unter fortlaufender Lanicorbehandlung Auftreten von polytopen ventrikulären Extrasystolen. Keine subjektiven Erscheinungen. Reduzierung der Dosis auf 2 mal 0,25, Zugabe von Kalinor. Unter dieser Therapie Gewichtskonstanz bei 36 kg. Kalium zwischen 19 und 17 mg %. Da auch weiterhin Extrasystolen bestanden, nochmalige Reduzierung der Lanicorbehandlung auf 1 mal 0,25 mg am 23.8. Unter dieser Behandlung Verschwinden der Extrasystolie. Später Feststellung einer Subaortenstenose durch transfemorale Katheterisierung und angiographische Darstellung der Aortenausflußbahn. Katheterisierung des rechten Herzens ohne Besonderheiten. Vor geplanter Operation plötzlicher Exitus bei hypostatischer Pneumonie. (Abb. 4)



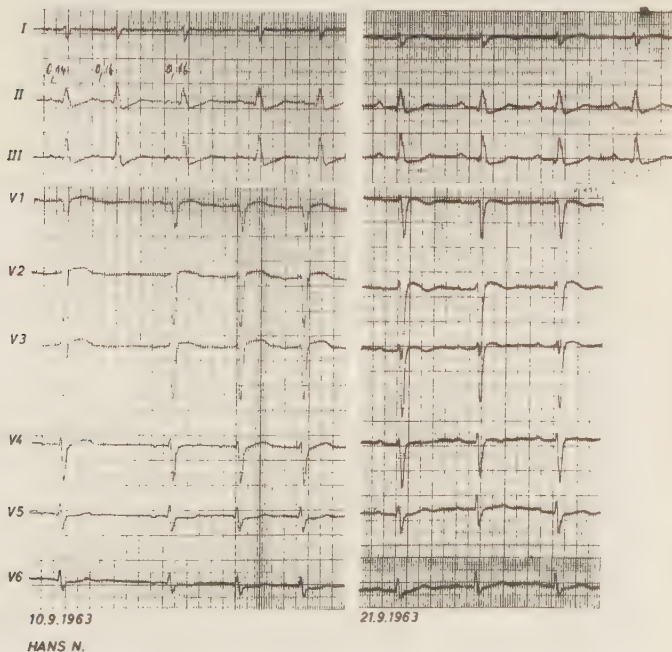
Chr. K.

Fall 3

Hans N., 61 Jahre. Spastische Emphysebronchitis,
Cor pulmonale

Seit Januar 1961 viermalige Behandlung wegen Dekompensation. Mit Digitalis jeweils Rekompensation, zuletzt Einstellung auf 0,15 mg Digitoxin täglich. Unter dieser Therapie Anfang September 63 Verschlechterung des Zustandes. Erhöhung der Digitalismedikation auf 3 mal 0,1 mg. Ein Tag vor der Klinikseinweisung 6 mal 0,1 mg Digitoxin. Daraufhin Tachykardie mit gehäufter supraventrikulärer Extrasystolie. Frequenz im Mittel um 120. Partielle Blockierung. Nach vier Tagen Beginn einer Strophanthin-Therapie mit 2 mal $1/8$ mg, darunter Rekompensation mit Gewichtsabnahme von 6 kg innerhalb von 10 Tagen. Minimaler Kaliumwert 16,0 mg %, Plasma-CO 68 Vol. %. (Abb. 5)

2



Fall 4

Dorothee W., 71 Jahre. Myodegeneratio Cordis

Plötzliche Erkrankung mit akuten Schmerzen in der Herzgegend und starkem Herzklopfen. Leichte Lungenstauung, Herz nach links verbreitert. Das EKG zeigte bei der Aufnahme eine Sinusarrhythmie, wechselnde Störung der AV-Überleitung, intermittierender totaler AV-Block, ventrikuläre Extrasystolen und eine mäßige Erregungsrückbildungsstörung über dem linken Ventrikel. Keine Vorbehandlung mit Digitalis. Rekompensation mit 2 mal $1/8$ mg Strophanthin täglich. Unter dieser Behandlung deutliche Besserung des Zustandsbildes. Die Umstellung auf eine perorale Celadigal-Therapie und später auf Digacin gelang nicht, da die Patientin auch auf geringe Digitalisdosen mit heftigen gastrointestinalen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz und Oberbauchschmerzen, reagierte. Nach Absetzen der Therapie jedes Mal Nachlassen der Beschwerden. Im EKG waren als Zeichen der Digitalisierung lediglich muldenförmige ST-Senkungen nachweisbar. Unter der Behandlung von 2 mal 15 Tropfen Miroton täglich blieb die Herzaktion, abgesehen von einzelnen Extrasystolen, rhythmisch.

Fall 5

Daniel M., 61 Jahre. Kombiniertes Aortenvitium, kombiniertes Mitralvitium, Pneumonie.

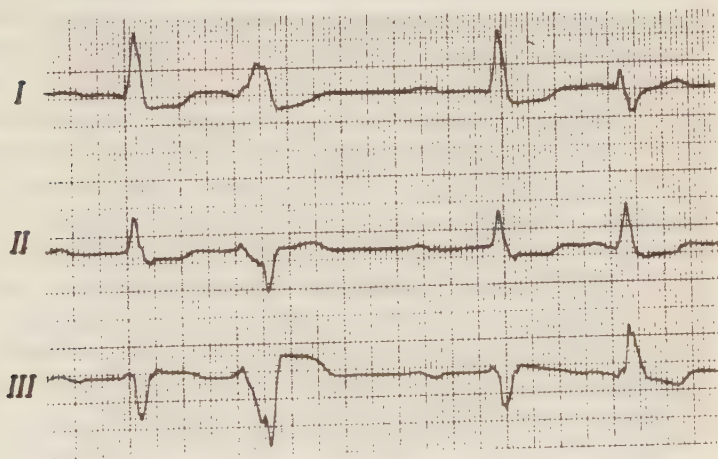
Anamnese: Mit fünf Jahren Gelenkrheumatismus in beiden Kniegelenken, häufige Rezidive. Mit 19 Jahren Herzfehler (Aortenklappe) festgestellt, 1956 Trigeminusneuralgie links. Im Frühjahr 1961 erste Klinikaufnahme wegen zunehmender Beklemmungsgefühle und erschwelter Ausatmung. Im Juni 1963 erneuter Aufenthalt wegen ständigem Hustenreiz und Atemnot. Bisherige Therapie: 2 mal $1/2$ mg Digimerck.

Bei der Aufnahme großes, beidseitig dilatiertes Herz, Lungenstauung, bronchopneumonische Infiltratbildungen. Im EKG regelmäßiger Vorhofrhythmus, polytope Extrasystolie mit Erregungsrückbildungsstörung über dem linken Ventrikel. Vom 18.6. bis 26.6. Behandlung mit $1/4$ mg Digimerck i.v. pro Tag und vom 27.6. bis 4.7. Umsetzung auf Digimerck p.o. 3 mal 0,1 mg. Im EKG daraufhin verlängerte AV-Überleitungszeit auf 0,24 " in Form eines AV-Blockes I. Grades, weiterhin ventrikuläre und supra-ventrikuläre Extrasystolen, Störungen der Erregungsrückbildung und in der gleichen Phase subjektive Symptome wie Übelkeit und Kopfschmerzen.

Absetzen der Digitoxintherapie für einen Tag, dann Wiederaufnahme mit 1 mal 0,1 mg. Mehrere Kontrollen des Kaliums ergaben normale Werte, der niedrigste Wert betrug 13,7 mg% und lag damit an der unteren Grenze der Norm.

Epikrise:

Unter Gabe von Digitoxin bis zur Sättigung, Euphyllin i.v. sowie gleichzeitiger antibiotischer Behandlung mit Leukomycin besserte sich das Zustandsbild allmählich, Lungenstauung und brochopneumonische Infiltrationen verschwanden. (Abb.6)



Daniel M.

2) Kalium und Glykoside.

Für die Entstehung einer Hypokaliämie können mehrere Ursachen in Frage kommen. Die Mehrzahl der 100 Hypokaliämien der Medizinischen Klinik Marburg ging auf die Anwendung von Diuretica zurück, einige kamen nach Erbrechen und Durchfällen zustande, in den übrigen Fällen lag ein

Diabetes mellitus mit Insulin- und Glukosewirkung vor, seltener handelte es sich um die Wirkung von Nebennierenrindensteroiden, eine kaliumverlierende Pyelonephritis, eine Kachexie und einige Lebercirrhosen. Eine Hypokaliämie läßt sich, zumindest in schweren Fällen, an ihren Symptomen ohne weiteres erkennen. Es sind Adynamie, Apathie, Somnolenz, Obstipation, Magenatonie, paralytischer Ileus, Oligurie, Ödeme, Tachykardie, Hypotonie und bestimmte elektrokardiographische Veränderungen, wie ST-Senkungen und TU-Verschmelzungswellen. Das EKG stellt ein recht gutes diagnostisches Mittel zur Erkennung einer Hypokaliämie dar, wenn auch keine enge Korrelation zwischen Schweregrad im EKG und Kaliumspiegel im Blut besteht. Die häufigste Methode, eine Hypokaliämie diagnostisch zu sichern, ist die Bestimmung des Kaliums im Serum. Dabei muß man sich jedoch stets vor Augen halten, daß nur der Kaliumverlust in der Zelle wirksam ist, der sich keineswegs auch immer im Serum spiegeln muß. Im allgemeinen wird aber ein intrazellulärer Kaliummangel auch einen Verlust des extrazellulären Kaliums nach sich ziehen. Für die Klinik von großer Bedeutung ist die noch relativ neue Erkenntnis, daß die Glykosidtoleranz im Zustand der Hypokaliämie stark herabgesetzt wird, sodaß häufig Intoxikationserscheinungen noch im Bereich der therapeutischen Dosis auftreten können.

Von den 100 Fällen mit Hypokaliämie, die alle einen Serum-Kaliumwert unter 13,5 mg zeigten, wurden 37 Patienten mit Glykosiden behandelt. Unter ihnen wiesen 32 Patienten entsprechende elektrokardiographische Veränderungen auf. Bei den übrigen 63 Fällen, die keine Glykosidtherapie erhielten, sind insgesamt 43 Patienten mit den gleichen EKG Veränderungen beobachtet worden. An Hand der nächsten Tabelle (Abb.7) kann man im einzelnen ansehen, in welcher Verteilung die beiden Gruppen elektrokardiographische Veränderungen, wie TU-Wellen, Q^1 Verlängerung $> 110\%$ der Norm, ventrikuläre Extrasystolen, Überleitungsstörungen, supra-

ventrikuläre Extrasystolen und Tachykardie zeigen.

HYPOKALIÄMIEN

mit Digitalis		ohne Digitalis	
mit EKG Veränd.	32	mit EKG Veränd.	43
ohne EKG Veränd.	5	ohne EKG Veränd.	20

TU-Wellen	27	41
QT Verläng. > 110 % d. Norm	21	37
Ventrikul. E.S.	8	2
Überleitungsstörung	3	2
Supraventrikul. E.S.	2	3
Tachykardie	1	1

Es ist recht gut zu erkennen, daß die Patienten, die mit Glykosiden behandelt wurden, im Zustand der Hypokaliämie in prozentual wesentlich größerem Anteil elektrokardiographische Veränderungen zeigen.

Zum Schluß sei noch ein Beispiel dargestellt, das in charakteristischer Weise unter Digitoxin und gleichzeitiger Gabe von Diuretica ausgeprägte hypokaliämische Veränderungen zeigt. Es handelt sich um ein operiertes Panzerherz mit einer über Jahre nachweisbaren Leberstauung, die postoperativ zugleich mit einer massiven Diurese deutlich zurückging.

Fall 6

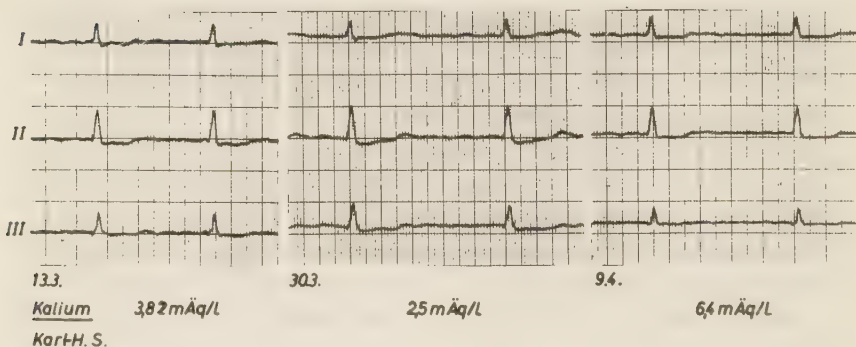
Karl-Heinz S., 37 Jahre. Constrictio pericardii nach tuberkulöser Polyserositis. Kardiale Cirrhose.

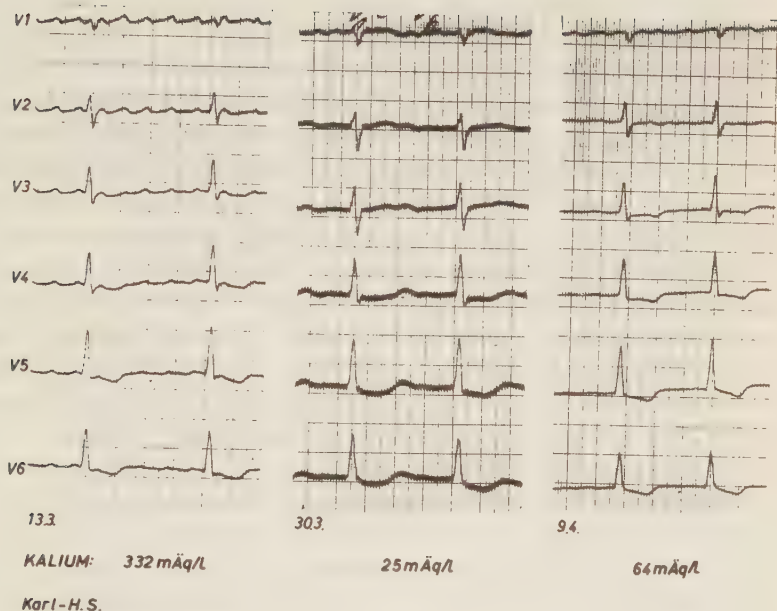
Krankenhausaufnahme 13.3.63.

Befund:

Handbreit vergrößerte Leber. Venendruck 160 mm Wasser. Verschielung der mediastinalen Pleura. Zeltförmig ausgezogenes Herz. Deutliche Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung mit absoluter Arrhythmie. RR 125/90 mm Hg. Bei der Aufnahme Gewicht 72 kg. Behandlung mit 4 mal 0,1 mg Digitoxin, zwei Tage lang, dann 3 mal 0,1 mg Digitoxin,

zwei Tage, und weiter 0,1 mg Digitoxin täglich. Kaliumwert 15,2 mg %. Bromthaleintest 35 %. Keine Gewichtsreduzierung. Aus diesem Grunde nach sieben Tagen Injektion von Salyrgan, 2ccm. Daraufhin Abnahme um 2 kg. Anschließend Esidrix-Behandlung mit 50 mg täglich unter gleichzeitiger Kalinorgabe. Kalium 15,0 mg %. Nach weiteren sieben Tagen, am 30.3. Kalium 12,3 . Übelkeit, Erbrechen, Subileuser-scheinungen, bedrohliches Krankheitsbild. Kaliuminfusion. Nach zwei Tagen unveränderte Hypokaliämie trotz intravenöser Zufuhr von Kalium. In dieser Phase ausgeprägte hypokaliämische Zeichen, im EKG gehäufte Extrasystolie. Am 5.4.63 Kalium 17,5, zwei Tage später 25,0 mg %. Rasches Verschwinden der Subileuserscheinungen, Aufhören der Extrasystolie. Später operative Entfernung der Schwielen mit Normalisierung des Venendrucks und wesentlicher klinischer Besserung und Wiederherstellung eines Sinusrhythmus.





D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1) Vergleich eigener Befunde mit der Literatur.

Das Hauptproblem der Glykosidtherapie bilden die Intoxikationserscheinungen, die oftmals im Bereich der Vollwirkdosis oder manchmal sogar weit unter einer für den positiv inotropen Effekt optimalen Dosis auftreten. Meist liegt als Grundleiden eine mehr oder weniger starke Herzmuskelschädigung mit Neigung zur vermehrten Reizbildung zugrunde, die durch das Hinzutreten des Glykosideinflusses manifest wird. Im letzten Kapitel wurden fünf Fälle mit ganz typischen Glykosidintoxikationserscheinungen gebracht. Im ersten Fall handelte es sich um ein kombiniertes Mitralvitium mit relativer Tricuspidalinsuffizienz.

Unter einer langzeitigen Strophanthintherapie mit unmittelbarem Übergang auf Digitoxin in steigender Dosierung, entwickelte sich bei absoluter Arrhythmie von frequentem Typ eine Bradykardie mit polytoper ventrikulärer Extrasystolie, die zum Absetzen von Digitalis Veranlassung gab. Das Kalium im Serum war nicht verändert. Das Erscheinungsbild ging mit erheblichen Symptomen gastrointestinaler Art einher. Unter Lanicorbehandlung kam es im nächsten Fall zum Auftreten von zahlreichen polytopen ventrikulären Extrasystolen, die von vier verschiedenen Zentren ausgelöst wurden, ein Zustand, der sehr bedrohlich war. Fall drei veranschaulichte, wie unter einer Überdosierung von Digitalis eine Sinusarrhythmie mit gehäuften supraventrikulären Extrasystolen auftrat, die jedoch nach zehn Tagen wieder abgeklungen war. Heftige gastrointestinale Symptome traten in Fall vier auf, bei dem Versuch, eine Umstellung von Strophanthin auf Celadigal p.o. und später auf Digacin zu erreichen. Im EKG bestanden sowohl intermittierender AV-Block als auch ventrikuläre Extrasystolen. Als Zeichen einer Digitalisierung waren lediglich muldenförmige ST-Senkungen nachweisbar. Als letztes war schließlich ein Fall demonstriert, der eine Kombination von verzögertem AV-Intervall in Form eines AV-Blockes I.Grades und Bigeminie von polytopem Charakter darstellte.

Interessant ist, daß sich die Intoxikationserscheinungen am häufigsten unter einer Digitoxin-Therapie finden. Das hängt jedoch damit zusammen, daß Digitoxin im Gegensatz zu den anderen Glykosiden eine viel längere Wirkdauer mit geringerer Abklingquote besitzt. Bei einmaliger Digitoxindosis ist ein Wirkungseffekt noch nach 18 Tagen zu verzeichnen.

Insgesamt sind Herzrhythmusstörungen das häufigste Intoxikationszeichen. BURWELL und HENDRIX (1951), MOODY (1951), FLAXMAN (1948), HERRMAN, DECHERD und Mc. KINLEY (1944) ermittelten mehr als 66 %, C. CAPELLER und Mitar-

beiter fanden sogar in 95 % aller Intoxikationen Herzrhythmus- und Leitungsstörungen.

Grundsätzlich können bei Digitalisintoxikationen alle Formen von Rhythmusstörungen vorkommen; einige sind allerdings häufiger und besonders charakteristisch, vor allem die ventrikulären Extrasystolen vom Bigeminustyp. Die ventrikulären Extrasystolen insgesamt machen bei C. CAPELLER und Mitarbeiter mehr als 73 % aus, davon in Bigeminusanordnung 33,1 %. Danach folgen partieller Block I.Grades in 24,3 % und supraventrikuläre Extrasystolen in 7,4 % der Fälle. In dem ermittelten Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Marburg finden sich ventrikuläre Extrasystolen in 34,3 % und Bigeminie in 26,6 %. An Häufigkeit folgen partieller Block II.Grades in 25,2 % und supraventrikuläre Extrasystolen in 12,6 % der Fälle. Seltener sind partieller Block II.Grades, Sinusbradykardie, Neuauftreten von Vorhofflimmern, totaler Block, Wenckebach'sche Periodik und ventrikuläre Tachykardie, die in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung zeigen. (Abb.9)

RHYTHMUSSTÖRUNGEN

	eigene Fälle (143 von 1000 Dig. B.)	v. C. Capeller
	%	%
Ventrikuläre E.S.	34,3	
Bigeminie	26,6	33,1
Partieller Block I.Grades	25,2	24,3
Supraventrikuläre E.S.	12,6	7,4
Partieller Block II.Grades	7,0	12,8
Sinusbradykardie	4,2	3,4
Neuauftreten von Vorhoffl.	4,2	6,5
Totaler Block	2,8	6,1
Wenckebach'sche Periodik	2,1	
Ventrikuläre Tachykardie	2,1	11,5

Die Wertigkeit der Rhythmusstörungen ist unterschiedlich. Als sehr bedrohlich müssen extrasystolische Rhythmusstörungen polytoper Natur angesehen werden, die besonders bei weit fortgeschrittenen Fällen von Intoxikation beobachtet werden. Daraus entwickelt sich nicht selten ein Kammerflimmern, das mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist, sobald es längere Zeit bestanden hat. Ein Teil der insgesamt sehr seltenen Todesfälle, die durch Glykosidmedikation ausgelöst sind, wird auf diese Weise erklärt. LOWN und LEWINE haben besonders darauf aufmerksam gemacht, daß supraventrikuläre Tachykardien durch Glykoside ausgelöst werden können, die mit einem partiellen Block verbunden sind. Reizleitungsstörungen im Bereich der Vorhöfe, wie sinuaurikuläre Blockierungen, Ausfall des Sinusknotens mit AV-Rhythmus, AV-Dissoziation und Interferenzdissoziation, können auf Digitalis bezogen werden, wenn sie unter einer solchen Therapie neu auftreten. Das Digitalis-EKG in Form einer muldenförmigen ST-Senkung mit T Negativierung, P-Veränderungen und QT Verkürzung ist nicht als Ausdruck einer Schädigung, sondern als Nebenerscheinung der Glykosidbehandlung aufzufassen. Es eignet sich nicht als Maßstab der Dosierung, da die Veränderungen davon relativ unabhängig sind. Es ist jedoch für die Beurteilung des Patienten bedeutsam, weil die Veränderungen beim geschädigten Herzen in stärkerem Maße in Erscheinung treten.

Die gastrointestinalen Störungen, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, die je nach Geschwindigkeit der Glykosidzufuhr zunehmend oder abrupt auftreten können und nicht an den oralen Applikationsweg geknüpft sind, stellen häufig Frühsymptome einer Digitalisintoxikation dar. Geht man von Statistiken über Nebenwirkungen der Glykosidtherapie aus, so läßt sich erkennen, daß gastrointestinale Symptome in 40 - 60 % der Fälle auftreten. C. CAPELLER und Mitarbeiter fanden in 60 % Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und in

6,1 % Diarrhoe. Aus dem untersuchten Krankenmaterial der Medizinischen Universitätsklinik Marburg lassen sich nur 28,7 % mit den genannten Symptomen und 2,3 % mit Durchfall ermitteln. Diese Prozentsätze entsprechen ungefähr der Hälfte der in der Literatur angegebenen Werte und liegen sicher zu niedrig. Das liegt vor allem daran, daß die Untersuchungen katamnestisch gemacht wurden, und die subjektiven Symptome nicht genügend sicher registriert waren.

In der Klinik taucht nicht selten das Problem auf, ob die Symptome, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, wirklich auf eine absolute oder relative Digitalis-überdosierung zurückzuführen sind, oder ob sie durch eine Stauungsinsuffizienz z.B., eine Leberschwellung oder eine Stauungsgastritis ausgelöst sein können. Für eine erfolgreiche Therapie ist es sehr wichtig klarzustellen, welche der beiden Möglichkeiten vorliegt. Im ersten Fall ist Digitalis abzusetzen, im zweiten dagegen ist unter Umständen eine Erhöhung der Glykosidmedikation angebracht. SCHWIEGK und JAHRMÄRKER haben in ihrer Handbuchübersicht als Faustregel vorgeschlagen, die Digitalistherapie beim Auftreten von gastrointestinalen Symptomen unterhalb der Zweidritteldosis zunächst fortzusetzen, um eine Besserung des Kreislaufzustandes abzuwarten, der die Erscheinungen eventuell zum Abklingen bringt. Die Therapie soll aber unterbrochen werden, wenn die erwähnten Symptome bei Vollwirkdosis auftreten. Für die Wertung des Problems ist auch die Anamnese zu berücksichtigen. Sie gibt oftmals einen Hinweis, z.B. bei der Frage, ob ähnliche Erscheinungen schon vor der Digitalistherapie vorhanden waren. Im Zweifelsfall kann sie für die einzuschlagende Therapie von maßgeblicher Bedeutung sein.

Unter den Sammelbegriff "neurologische Erscheinungen" fallen einmal allgemeine Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindelerscheinungen, Unruhe und Schlaflosigkeit, die

in größeren Statistiken in 12 %, in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit in 1,7 % auftreten. Auch diese Symptome sind, ebenso wie die gastrointestinalen Erscheinungen, sicher nicht sorgfältig genug registriert worden. Zum anderen gehören cerebrale Störungen dazu, wie Verwirrtheitszustände und ganz selten auch einmal Psychosen. Differentialdiagnostisch muß daran gedacht werden, daß solche Symptome auch durch Nieren- und Elektrolytstörungen oder durch eine Cerebralsklerose ausgelöst sein können. Häufig lassen sich auch visuelle Erscheinungen feststellen, wie Sehstörungen mit Doppeltsehen, Skotome und das Gelbsehen. Letzteres soll früher bei Verwendung von Folia digitalis häufiger aufgetreten sein, kommt aber auch heute bei Behandlung mit Reinglykosiden nicht selten vor. Von CAPELLER und Mitarbeiter geben in ihrer Statistik visuelle Symptome mit 12,2 % an, im Krankengut der Medizinischen Klinik Marburg sind es 1,2 %.

Für das Zustandekommen einer Glykosidintoxikation spielt oft der Kaliumstoffwechsel eine Rolle. Zahlreiche Befunde weisen auf eine enge Beziehung zwischen Kaliummangel und Digitalistoleranz. SAMPSON und ANDERSON (1932), SAMPSON, ALBERTSON und KONDO (1943) wandten Kalium erstmals klinisch zur Behandlung von Rhythmusstörungen an und fanden es besonders bei digitalisbedingter Arrhythmie wirksam. Sie konnten nachweisen, daß durch Kaliumentzug die Digitalistoleranz gesenkt wurde, und somit das Bild einer Überdosierung schon bei gewöhnlich nicht toxischen Dosen auftrat. Ein charakteristisches Beispiel wurde im letzten Kapitel gebracht. Es handelte sich um ein operiertes Panzerherz mit einer über Jahre nachweisbaren Leberstauung, die postoperativ zugleich mit einer massiven Diurese deutlich zurückging. Unter Digitoxin, zugleich mit Saluretica, kam es zu einem Kaliumverlust bis auf 2,5 mÄquival./l, in der gleichen Phase zu Übelkeit und Erbrechen, Subileuserscheinungen und gehäuften Extrasystolen. Nach Ka-

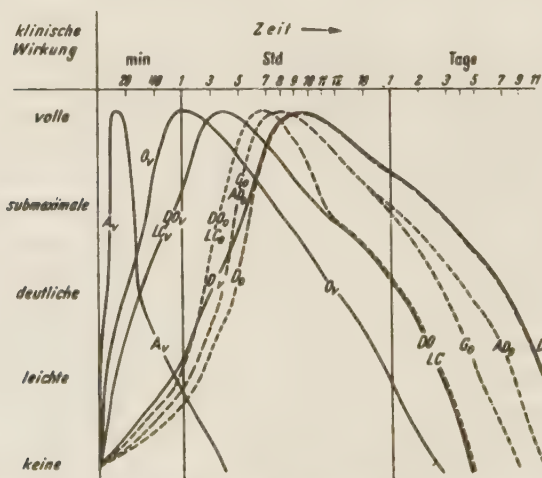
liumsubstitution ließ sich das Bild unter Fortführung der Glykosidtherapie ohne Komplikationen beherrschen. Eine erhöhte Glykosidempfindlichkeit bzw. ein verfrühtes Auftreten von Glykosidintoxikationen kann nicht nur durch eine Kaliumverarmung, sondern auch durch eine Erhöhung des Serum-Calciumspiegels hervorgerufen sein. BILLINGHEIMER (1924 und 1929) hat beobachtet, daß durch Calciumgabe die Digitalisbradykardie weiter zugenommen hat. Andere Autoren, wie BÜRGER und DIEHL (1933), berichten, daß sie am insuffizienten Herzen eine Verstärkung der Strophanthinwirkung feststellen konnten, sobald Calcium zugegeben wurde. Beobachtungen aus der Medizinischen Klinik Marburg liegen in dieser Hinsicht nicht vor.

2) Abhängigkeit von Glykosiden.

Die Glykoside wirken im Prinzip alle gleich, sie unterscheiden sich lediglich in ihrer Latenz, ihrer Wirkdauer und der Resorptionsquote. Wahrscheinlich ist eine verschieden starke Serumalbuminbindung die Ursache des unterschiedlichen Wirkungseintritts, sodaß bei Glykosiden mit starker Haftung, wie Digitoxin und Lanatosid A, auch eine lange Latenzzeit resultiert. Beim Strophanthin und Scilla ist die Serumalbuminbindung dagegen sehr locker und dementsprechend die Latenz auch ganz kurz. Die Wirkdauer wird bestimmt durch die Vollwirkdosis und den täglichen Wirkungsverlust. Für die Digitalisglykoside ist zwar die Vollwirkdosis etwa gleichgroß, der tägliche Wirkungsverlust ist aber ebenso wie die Latenz unterschiedlich und zwingt zu verschiedenartigen Dosierungen. Für die orale Anwendung spielt die Resorptionsquote der einzelnen Glykoside eine wichtige Rolle. Die Resorption ist umso besser, je geringer die Wasserlöslichkeit und je größer die Lipidlöslichkeit ist. Extreme, auch hinsichtlich der Resorption, sind das Digitoxin mit sehr guter und das Strophanthin mit schlechter Resorption.

In einem Schaubild nach KAY (1957) in Abb.10 sind die Ein-

zeldosen verschiedener Herzglykoside nach klinischer Latenz und Wirkdauer in Form von Kurven aufgezeichnet. Dabei ist die intravenöse und orale Applikation entsprechend berücksichtigt worden. Aus der Abbildung ist gut zu erkennen, daß die Kurve des intravenös injizierten Acetyl-Strophanthidins seine volle klinische Wirkung bereits nach zehn Minuten erreicht und sich schon nach weiteren zehn Minuten ein schnelles Absinken der klinischen Wirkung bemerkbar macht. Die Kurve zeichnet sich demzufolge durch einen steilen Anstieg und einen ebenso steilen Abfall aus. Einen ganz anderen Verlauf nehmen dagegen die beiden Kurven von intravenösem und oralem Digitoxin. Beide zeigen einen ganz allmählichen Anstieg, der Höhepunkt der Kurve ist erst nach acht bis zehn Stunden erreicht, und im Verlauf von



Empirische Kurven der klinischen Latenz und Wirkdauer von Einzeldosen verschiedener Herzglykoside bei intravenöser und oraler Anwendung. Die Kurven beruhen auf klinischen Beobachtungen bei Herzinsuffizienz mit Flimmerarrhythmie. (Nach KAY 1967.)

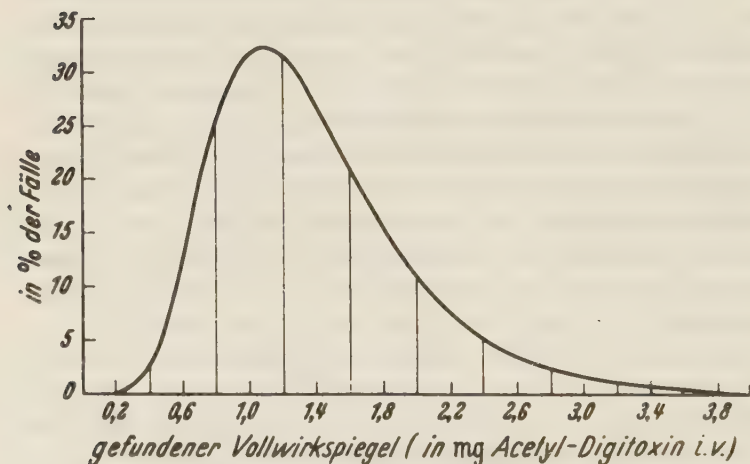
Zeichenerklärung: A Acetyl-Strophanthidin, O Ouabain, DO Digoxin, LC Lanatosid C, G Gitalin, AD Acetyl-Digoxin, D Digitoxin. Ausgezogene Linien: Intravenöse Anwendung (v); gestrichelte Linien: Abweichungen bei oraler Anwendung (o).

Tagen klingt die Wirkung sehr langsam wieder ab. Zwischen den beiden Extremen, Acetyl-Strophanthidin und dem Digtotoxin, verlaufen die Kurven von Ouabain, Digoxin, Lanatosid C, Gitalin und Acetyl-Digitoxin, wobei die klinische Wirkung durch die intravenöse Medikation schneller erreicht wird als durch die orale Gabe des gleichen Medikamentes. Eine Ausnahme hierin macht das Digitoxin, dessen volle klinische Wirkung sowohl durch intravenöse als auch orale Applikation nach acht bis zehn Stunden erreicht wird.

Latenz und Wirkdauer bilden daher eine wichtige Grundlage für die Wahl eines Präparates und seine Dosierung. Sowohl bei der Sättigungsbehandlung wie bei der Erhaltungstherapie oder beim Präparatwechsel ist entscheidend, wie groß die Abklingquote ist und wieweit bei entsprechender Dosierung eine Anreicherung der Wirkung und gegebenenfalls eine Kumulation bis in den toxischen Bereich zu erwarten ist. Schnelligkeit der Wirkung und Anpassungsfähigkeit an den wechselnden oder unvorhersehbaren Glykosidbedarf sind bei Glykosiden mit kurzer Latenz und Wirkdauer am leichtesten zu erreichen, machen jedoch eine häufige Applikation erforderlich. Gleichmäßigkeit der Wirkung ist dagegen bei den Präparaten mit längerer Wirkdauer am besten gewährleistet.

Für die Glykosidtherapie bildet neben der genauen Berechnung nach Latenz und Wirkdauer auch die Variabilität von Glykosidbedarf und -toleranz beim Einzelnen einen wichtigen Gesichtspunkt und muß bei der Dosierung berücksichtigt werden. In den Untersuchungen von BATTERMAN und de GRAFF (1947) wies die Variabilität von Glykosidbedarf und -toleranz bei Erhaltungstherapie hinsichtlich der therapeutischen Dosis eine Streuung von 70 % und bei der toxischen Dosis eine Streuung von 50 % auf (AUGSBERGER 1951). Der unterschiedliche Glykosidbedarf wird in einer Abbildung nach HACHMANN (1957) veranschaulicht (Abb.11), worin der Zusammenhang zwischen gefundenem Vollwirkspiegel in der Abszisse und % der Patienten in der Ordinate darge-

stellt ist. Die individuelle Empfindlichkeit variiert nach dem Gesetz der Gauss'schen Normalverteilung und zwar über dem Logarithmus der Dosen.



Variabilität des Glykosidbedarfs. Bestimmung des Vollwirkspiegels bei 40 mit Acetyl-Digitoxin behandelten Patienten, auf intravenöse Anwendung berechnet. Die Asymmetrie der Verteilungskurve läßt auf eine Verteilung über dem log dosis schließen. (Nach HACHMANN 1957.)

Falsche Einschätzung oder Nichtbeachtung der unterschiedlichen Wirkungsabläufe können leicht zu Intoxikationserscheinungen führen. Ein häufiger Fehler der Glykosidtherapie ist die falsche Dosierung, die durch Unkenntnis von

Latenz und Wirkdauer bei den einzelnen Glykosiden zustande kommt. Gerade beim Übergang von einer Glykosidmedikation auf die andere entstehen nicht selten toxische Erscheinungen. Die Kenntnis der Abklingquote erleichtert daher den Übergang auf ein anderes Glykosid, sodaß Überdosierungen durch die früher so gefürchtete Kumulation leichter vermieden werden können.

Eine adäquate Glykosidtherapie ist also im wesentlichen ein Dosierungsproblem, das durch das Verhältnis von täglichem Wirkungsverlust zu täglicher Glykosidzufuhr recht gut steuerbar ist. Man darf dabei aber nicht außer acht lassen, daß die Glykosidtoleranz in jedem Einzelfall variieren kann und damit eine individuelle Dosierung notwendig macht. Die Glykosidtoleranz hängt in erster Linie vom Zustand des Myokards ab. Ein gesundes Herz verträgt relativ große Glykosidmengen, während beim geschädigten Myokard die Toleranz stark herabgesetzt sein kann. Weiter ist die Glykosidtoleranz oft vermindert bei Cor pulmonale oder nach einer Glykosidintoxikation. Ein wichtiger Faktor ist auch die Elektrolytsituation, und zwar spielt neben dem Calcium vor allem der Kaliumstoffwechsel eine wesentliche Rolle. Calcium wirkt in der klinischen Anwendung synergistisch mit Glykosiden, es verstärkt also die therapeutische wie die toxische Digitaliswirkung. Beim Kalium besteht dagegen ein umgekehrtes Verhältnis: Kaliumzufuhr vermindert, Kaliummangel steigert die kardiotoxische Wirkung und setzt damit die Glykosidtoleranz herab.

Eine wichtige Aufgabe der Glykosidtherapie liegt somit auch darin, die Herabsetzung der Glykosidtoleranz zu verhüten oder nach Möglichkeit zu beseitigen. Durch die Behandlung der Grunderkrankungen und durch die Beseitigung eventuell bestehender Elektrolytstörungen wird die Ansprechbarkeit für die Herzglykoside wieder gebessert.

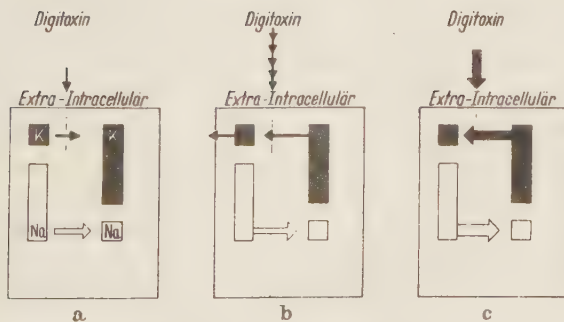
Eine andere Ursache der Glykosidintoxikation sind Suicidversuche mit der 100 - 200 fachen Normaldosis von Digito-

xin. Aus jüngster Zeit gibt es mehrere Berichte darüber, aus denen hervorgeht, daß solche Dosen von Digitoxin überlebt wurden. BACHMANN schildert den Fall einer 52 jährigen herzgesunden Frau, die nach 10 mg Digitoxin erhebliche elektrokardiographische Veränderungen zeigte, die sich auf Vorhof und AV-Knoten beschränkten, wie schwere Schädigung des Sinusknotens mit späterem Funktionsausfall, Schädigung der sinu-atrialen Leitung bis zur Blockierung und später AV-Leitungsstörungen. Die Einwirkungen auf die ST-Strecke und die T-Zacke überschritten nicht das bei der Digitalistherapie bekannte Ausmaß. Die Veränderungen bildeten sich schnell wieder zurück, die klinischen Symptome waren nicht schwer. In anderen Fällen können neben elektrokardiographischen Veränderungen auch gastrointestinale und deutliche cerebrale Symptome auftreten. (BACHMANN, HEINECKER und Mitarbeiter).

3) Kalium und Glykoside.

Erst in jüngster Zeit ist die Bedeutung des Ionenmilieus, insbesondere des Kaliumstoffwechsels, für die Glykosidtherapie voll erkannt worden. Untersuchungen der letzten Jahre (KLAUS; KUSCHINSKI und LÖHLMANN; GREEF und Mitarbeiter; LÖHLMANN und HOLLAND; WILLBRAND; FLECKENSTEIN) haben ergeben, daß offenbar nicht der Kaliumspiegel im Serum, sondern der Gradient zwischen intra- und extrazellulärem Kalium für die Erregbarkeit des Herzens bedeutsam ist. Eine Vergrößerung dieses Gradienten durch Abnahme des extrazellulären Kaliums führt zu einem stärkeren Kaliumausstrom aus der Zelle und dies bewirkt wiederum eine gesteigerte Erregbarkeit des Herzens. Verstärkt sich der intrazelluläre Kaliumefflux weiterhin, so kommt es zu einer Verkürzung des Plateaus des Aktionsstroms mit Verkürzung der Refraktärzeit. Damit ist eine Voraussetzung zum Auftreten von Flimmern gegeben. Umgekehrt verursacht eine Erhöhung des extrazellulären Kaliums eine Abnahme der mechanischen Leistung. Daraus läßt sich erkennen, daß

sowohl die Form des Aktionsstroms als auch die mechanische Leistung von Veränderungen des extrazellulären Kaliumgehaltes abhängen. Es ist bekannt, daß die Glykoside in toxischen Dosen zu einem intrazellulären Kaliumverlust führen, während bei therapeutischen Dosen keine Änderungen im Kaliumgehalt gefunden werden. Ein Schema nach K. KÜHNS (Abb.12) gibt in drei Abbildungen die Konzentrationsänderungen von Kalium und Natrium im intra- und extrazellulären Raum unter Digitalis am besten wieder. Bild a und b zeigen die Ionenverhältnisse bei nichttoxischen Digitalisdosen; im Bild b beginnt unter wiederholten nichttoxischen Dosen ein Kaliumefflux aus dem intrazellulären Raum. Unter einer toxischen Digitoxindosis kommt es im Bild c zu einem intrazellulären Kaliumverlust. Bis heute konnte noch nicht



Schema der Konzentrationsänderungen von Kalium und Natrium im intra- und extrazellulären Raum des Herzmuskels unter Digitalis. (Nach KÜHNS und SCHOEN). a) Bei einmaliger nichttoxischer Dosis; b) bei wiederholter nichttoxischer Dosis; c) bei toxischer Dosis

(nach K. Kühns)

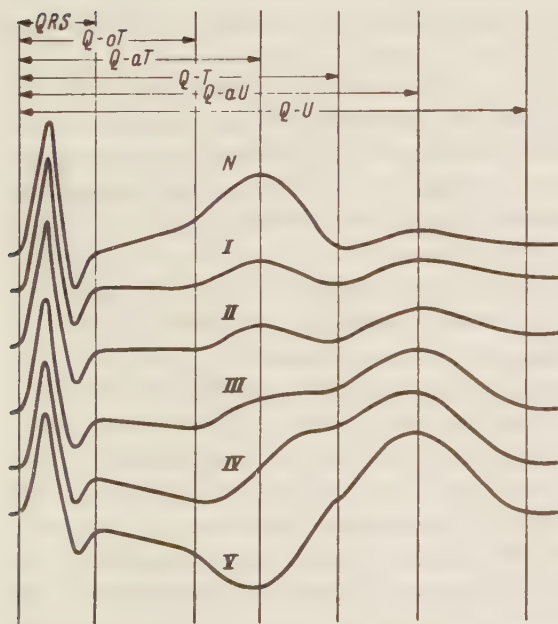
restlos geklärt werden, durch welchen Mechanismus dieser intrazelluläre Kaliumverlust zustande kommt. Während FLECKENSTEIN ihn durch einen Anstieg des Kaliumausstromes aus der Zelle zu deuten sucht, geht die allgemeine Meinung zur Zeit mehr dahin, den intrazellulären Kaliumverlust durch eine Hemmung des aktiven Kaliumtransportes in die Zelle zu erklären. Denn eine Reihe von Untersuchungen hat zu der Vorstellung geführt, daß die Glykoside den Elektrolytdurchtritt durch die Zellmembran blockieren. Den ersten Beweis hat Schatzmann erbringen können, der an Hand einer Erythrozytenmembran festgestellt hat, daß durch Strophanthin der Transport von Natrium- und Kaliumionen durch die Membran gebremst wird. GLYNN ist zudem der Meinung, daß die Glykoside auf die Permeabilität der Zellen und nicht auf die energetischen Prozesse einwirken.

Wenn extrazellulärer Kaliummangel und Glykosidintoxikation zusammentreffen, so potenzieren sich beide in ihrer Wirkung auf den intrazellulären Kaliumverlust und steigern damit die Erregbarkeit des Herzens außerordentlich stark.

Umfangreiche Untersuchungen der letzten Jahre (ENSELBERG, SIMMONS und MINTZ (1951); LOWN, LEWINE, ENSELBERG und Mitarbeiter (1954) u.a.) haben eine Senkung der Glykosidtoleranz durch einen Kaliumentzug nachweisen können.

Diese Entdeckung hat für die Fortschritte der Glykosidtherapie weitreichende Folgen gehabt, bestand jetzt doch die Möglichkeit, unter prophylaktischen Kaliumgaben Intoxikationserscheinungen oft weitgehend auszuschalten. Es ist nicht immer möglich, einen Kaliummangel durch einen entsprechenden Serumwert festzustellen. Wirksam ist der Kaliumverlust in der Zelle, der sich keineswegs immer auch im Serum spiegelt. Im allgemeinen kann man jedoch aus einem extrazellulären Kaliumverlust auch auf eine Verminderung des intrazellulären Kaliums schließen. Zur Erkennung einer Hypokaliämie kommt deshalb dem EKG eine besondere Bedeutung zu. SURAWICZ und LEPESCHKIN haben das klassische Bild des Hypokaliämie-EKG zuerst dargestellt. Abb.13

Es handelt sich um ST-Senkungen und TU-Verschmelzungswellen bei verschiedenen Schweregraden. Eine enge Korrelation zwischen dem Schweregrad im EKG und dem Kaliumspiegel im Blut besteht jedoch nicht. Das EKG bildet einen relativ verlässlichen Anhalt für eine Hypokaliämie, praktisch kann allerdings die Abgrenzung gegenüber glykosidbedingten EKG-Veränderungen sowie sonstigen schädigungsbedingten Veränderungen Schwierigkeiten bereiten.



Formanalytische Kriterien des Kaliummangelelektrokardiogramms (nach SURAWICZ und LEPESCHKIN). Erklärung s. Text

4) Therapie der Glykosidintoxikation.

Nachdem in der vorliegenden Arbeit ausführlich auf die Nebenwirkungen der Glykoside eingegangen wurde, seien zum Schluß noch einige therapeutische Richtlinien für die Glykosidintoxikation gegeben.

Kommt es am gesunden Herzen zu einer Schädigung durch eine Überdosis an Digitalis, so reicht es in den meisten Fällen aus, die Glykoside abzusetzen. Schwieriger sind die Verhältnisse dagegen beim kranken Herzen. Hier kann es unmöglich sein, die Glykosidtherapie trotz Intoxikationserscheinungen einfach abubrechen, da z.B. ein schwer insuffizientes Herz ohne Digitalismedikation nicht mehr auskommt. Die Weiterbehandlung muß also sehr sorgfältig überlegt werden.

Kommt es bei dringlicher Indikation zur weiteren Glykosidtherapie lediglich zum Auftreten von gastro-intestinalen Erscheinungen, so braucht die Behandlung nicht abgesetzt zu werden. Es genügen dann meist Antiemetica und gelegentlich auch Sedativa, um die Symptome zum Verschwinden zu bringen.

Treten dagegen Rhythmusstörungen auf, so eine polytope, ventrikuläre Extrasystolie oder eine supraventrikuläre Tachykardie, so müssen die Glykoside in jedem Fall für ein paar Tage abgesetzt werden. Sobald die Extrasystolie abgeklungen ist, kann die Digitalistherapie wieder mit kleinerer Dosis aufgenommen werden. In solchen Fällen empfiehlt es sich, die allgemeinen Behandlungsmethoden, die bei einer Herzinsuffizienz angewandt werden, noch zu verstärken; so die Einführung einer stark kochsalzarmen Diät und die Durchführung von Reis-, Obst- oder Safttagen. Bei allen Rhythmusstörungen sollte auch immer an eine Hypokaliämie gedacht werden, die aus dem klinischen Symptomenbild, dem Serumwert des Kaliums und den elektrokardiographischen Veränderungen zu diagnostizieren ist. Ist eine Hypokaliämie festgestellt worden, so kann durch perorale Kaliumtherapie (4 - 8 g pro Tag) wieder eine Normalisie-

rung der Rhythmusstörungen erreicht werden. Liegt keine Niereninsuffizienz vor und ist der Kaliumwert im Serum normal, so kann ebenfalls durch eine perorale Substitution mit Kalium versucht werden, die Rhythmusstörungen zu normalisieren, da selbst ein normaler Serumkaliumwert einen intrazellulären Kaliumverlust nicht unbedingt ausschließt.

Beim Auftreten eines Bigeminus wird im allgemeinen die Digitalismedikation für ein paar Tage abgesetzt unter der Voraussetzung, daß die Bigeminie mit deutlichen Zeichen einer Digitaliswirkung im EKG verbunden ist. Liegt eine schwere Herzinsuffizienz vor, die auch weiterhin mit Glykosiden therapiert werden muß, so kann die Frage der Weiterbehandlung große Schwierigkeiten bereiten. Es kann zunächst versucht werden, die Intoxikationerscheinungen durch eine Kaliumsubstitution zu beseitigen. Hat man damit keinen Erfolg, so wird man in diesen Fällen aktive, erregbarkeitsdämpfende Medikamente verwenden, so das Procainamid, das als Novocamid im Handel ist, das Ajmalin und das Chinidin. MOESCHLIN schlägt Procainamid in einer Dosis von 1 g intramuskulär oder 2 - 4 mal 0,5 g peroral vor, die maximale Dosis kann 2 g pro Tag betragen. Zu einer intravenösen Therapie unter EKG-Kontrolle wird man sich nur in verzweifelten Fällen entscheiden. Sehr bewährt hat sich bei Paroxysmen und gehäufte ventrikulärer Systolie das Ajmalin, das SCHOEN und SCHRÖDER empfohlen haben. Verabreicht wird es in einer Dosis von 400 - 500 mg peroral oder 4 - 5 mal 50 mg werden langsam intravenös injiziert oder als Dauerinfusion gegeben. Besonders glykosidempfindlich sind Patienten mit Cor pulmonale, bei denen eine Behandlung mit Serpasil, 3 mal 1 mg peroral, sehr wirksam ist. In allen Fällen, bei denen trotz schwerer Intoxikationerscheinungen eine Weiterführung der Digitalistherapie unbedingt notwendig ist, kann nach einem Vorschlag von OVERKAMP eine Kombination von Chinidin und Procainamid verwendet werden. In neuerer Zeit sind Versuche unternommen worden, antifi-

brillatorisch wirkende Substanzen, wie Kalium und Magnesium, mittels Schlepperverbindungen in die Zellen zu bringen. Sehr bewährt hat sich dabei das Trommcardin, eine Bindung von Kalium und Magnesium an Asparaginsäure, das von NIEPER und BLUMBERGER angewandt wird. Eine andere Möglichkeit, die Intoxikationserscheinungen der Glykoside abzuschwächen, besteht darin, den Calciumwert im Serum zu vermindern, denn eine Senkung des Calciumspiegels um 1 - 2 mg % soll die Rhythmusstörungen zum Verschwinden bringen. Dies kann durch die Aethylendiamintetraessigsäure erreicht werden, die das Calcium zu binden vermag. Aethylendiamintetraessigsäure, im amerikanischen Schrifttum als EDTA bezeichnet, ist in Deutschland als Versene im Handel. Endgültiges kann dazu noch nicht gesagt werden, da die bisherigen Erfahrungen sich teilweise widersprechen.

Interessant ist auch der Vorschlag, die toxischen Erscheinungen der Glykoside durch Nebennierenrindensteroidoide zu vermindern. Ein kompetitiver Effekt ist durch die nahe Verwandtschaft in der chemischen Struktur sehr wohl möglich, dabei muß man aber auch mit einem Wirkungsverlust der Glykoside rechnen. Eine Verminderung der Toxizität haben BENDER und MOSER mit der Cocarboxylase beobachtet. Für die Praxis sind diese Vorschläge zur Zeit noch nicht zu verwerten, aber es ist anzunehmen, daß in nächster Zeit darin einige Fortschritte erzielt werden.

Im Augenblick empfiehlt es sich beim Auftreten von Glykosidintoxikationserscheinungen folgendermaßen zu verfahren:

1. Sofortiges Absetzen der Glykoside, wenn nicht eine dringende Indikation dagegen spricht.
2. Gabe von Atropinum sulfuricum. In schweren Fällen 2 - 3 mal 0,5 mg, um den Vaguseffekt zu blockieren.
3. Gabe von Kaliumchlorid, 4 - 8 g täglich, aber nur, wenn keine Niereninsuffizienz vorliegt.
4. Bei dringender Indikation zur weiteren Glykosidtherapie, antifibrillatorische Behandlung mit Procainamid oder Ajmalin in den angegebenen Dosen.

E . ZUSAMMENFASSUNG.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf das Problem der Glykosidintoxikation an Hand von eigenen statistischen Untersuchungen und Ergebnissen der Literatur eingegangen. Aus einem Krankengut von 1000 Digitalis-Behandelten wurden alle die Fälle näher untersucht, die einen Hinweis für eine Glykosidintoxikation geringeren oder schwereren Grades boten. Nach den dabei auftretenden Symptomen wurden drei große Gruppen unterschieden: gastrointestinale-, neurologische- und Herzrhythmusstörungen, von denen zweifelsohne letzteren die größte Bedeutung zukommt. Gleichzeitig wurden 100 Fälle von Hypokaliämie analysiert und je nach Glykosidmedikation in zwei Gruppen unterteilt. In der einen, die zusätzlich eine Digitalisbehandlung erhielt, waren elektrokardiographische Veränderungen wie TU-Wellen, QT-Verlängerung $>110\%$ der Norm, ventrikuläre Extrasystolen und Überleitungsstörungen häufiger vertreten als in der zweiten Gruppe ohne Digitalismedikation. Viele Untersuchungen der letzten Jahre haben erkennen lassen, daß der Kaliumstoffwechsel nicht ohne Einfluß auf die Glykosidwirkung am Herzen ist. Ein intrazellulärer Kaliumverlust setzt die Glykosidtoleranz herab, sodaß ein Kaliummangel oftmals die Ursache für Intoxikationserscheinungen bei einer bis dahin gut tolerierten Glykosidtherapie bildet. Für das Calcium haben sich solche Beziehungen noch nicht eindeutig nachweisen lassen. Fest steht jedoch, daß bei gleichzeitiger Injektion von Glykosiden und Calcium die therapeutische wie die toxische Digitaliswirkung verstärkt wird.

Die genaue Beachtung von Latenz und Wirkung, die Vermeidung von Elektrolytstörungen und das besondere Eingehen auf die individuelle Ansprechbarkeit des Einzelnen ermöglichen heute eine wirksame Glykosidtherapie, bei der Intoxikationserscheinungen eine Seltenheit bilden.

LITERATUR

- 1) Aschenbrenner, R.:
Verh. dtsh. Ges.Kreisl.Forsch. 26,38 (1960)
- 2) Aschenbrenner, R.:
Therapiewoche 8,317 (1963)
- 3) Bachmann, M.:
Zeitschr. f. Kreisl.Forsch. 49,982 (1960)
- 4) Batterman, R.C. and A.C. de Graff:
Comparative study on the use of the purified digitalis glykosides, digoxin, digitoxin and lanatoside C, for the management of ambulatory patients with congestive heart failure.
Amer. Heart J. 34,663 (1947)
- 5) Benda, L. und K. Moser:
Z. Kreislau fforsch. 51,1121 (1962)
- 6) Billingheimer, E.:
"Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung und die Wirkungsweise des Calciums und der Digitalis."
Z. klin.Med. 100,411 (1924)
- 7) Billingheimer, E.:
"Über Wirkung und Zusammenhänge von Calcium und Digitalis." Klin.Wschr. 8,724 (1929)
- 8) Blumberger, Kj.:
Verhand.dtsh. Ges.Kreisl.Forsch. 26,10 (1960)
- 9) Böger, A. und F. Diehl:
Beitrag zur Frage der Steigerung der Strophanthinwirkung durch nachfolgende Calciumgaben bei dekompensierten Herzkranken.
Z. klin.Med. 125,294 (1933)
- 10) Enselberg, C.D., H.G. Simmons and A.A. Mintz:
The effects of potassium upon the heart, with special references to possibility of treatment of toxic arrhythmias due to digitalis.
Amer. Heart J. 39,713 (1950 a)
- 11) Fleckenstein, A.:
Physiologie und Pathophysiologie des Myokardstoffwechsels im Zusammenspiel mit den bioelektrischen und mechanischen Fundamentalprozessen.
in: Das Herz des Menschen. Hrsg. von W. Bargmann und W. Doerr
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 12) Frank, A. und G. Kindermann:
Z. Kreisl.Forsch. 51,83 (1962)

- 13) Friedberg, C.K.:
Erkrankungen des Herzens
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
- 14) Gillmann, H. und F. Grosse-Brockhoff:
Dtsch.med.Wschr. 1963,1
- 15) Gillmann, H. und F. Grosse-Brockhoff:
Dtsch.med.Wschr. 1963,10
- 16) Gotsch, K.:
Zeitschr. f. Kreisl.Forsch. 48,547 (1959)
- 17) Greeff, K.:
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 26,127 (1960)
- 18) Klaus W. und G. Kuschinsky:
Arch.exper.Path.Pharmak. 244,237 (1962)
- 19) Klaus W. und G. Kuschinsky und H. Lüllmann:
Arch.exper.Path.Pharmak. 242,480 (1962)
- 20) Klaus W.:
Arch.exper.Path.Pharmak. 243,340 (1962)
- 21) Kühns, K.:
Über den Einfluß des Kalium-Jons auf Elektrokardiogramm und Herzsystolendauer.
Z. Kreisl.Forsch. 44,4 (1955)
- 22) Lown, B. and S.A. Levine:
Current Concepts in Digitalis Therapy.
Boston: Little, Brown and C. 1954
- 23) Michel, D.:
Forum cardio logicum 5
- 24) Moeschlin, S.:
Therapie Fibel, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1961
- 25) Movitt, E.R.:
Digitalis and other carditonic drugs.
New-York: Oxford University Press 1949
- 26) Niedner, R.:
Taschenbuch der Digitalistherapie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961
- 27) Sampson, J.J., E.C. Albertson and B. Kondo:
Effect on man of potassium administration in relation

to digitalis glykosides, with special reference to blood serum potassium, electrocardiogram and etopic beats.

Amer. Heart J. 26,164 (1943)

- 28) Sampson, J.J. and E.M. Anderson:
The treatment of certain cardiac arrhythmias with potassium salts.
J. Amer.med.Ass. 99,2257 (1932)
- 29) Schleusing, G.:
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 26,120 (1960)
- 30) Schwiegk, H. und H. Jahrmärker:
Therapie der Herzinsuffizienz
In: Handbuch der Inneren Medizin
IX.Aufl. Bd.IX/I, 402
- 31) Uhlenbruck, P.:
Therapiewoche 8,323 (1962)
- 32) Wilbrandt, W.:
Therapiewoche 8,312 (1963)
- 33) Wilbrandt, W.:
Digitalis und Ionentransporte, in: Herzinsuffizienz und Digitaliswirkungen. Herausgeg. von W. Lochner u. E. Witzleb.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959
- 34) Wilbrandt, W.:
Med. Klinik, 1962, 2085
- 35) Withering, W.:
Der Fingerhut und seine medizinische Anwendung.
- 36) Schölmerich, P:
Die Glykosidintoxikation mit besonderer Berücksichtigung der Mineralstoffwechselstörungen.
Regensbg. Jb. ärztl. Fortbild. XII,5: 357-368 (1965)
- 37) Schölmerich, P., K. Pabst, O. Jahrreiss und K.P. Lange
Nebenwirkungen der Therapie mit Herzglykosiden
Dtsch. med. Wschr. 89,12 (1964)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Schölmerich sehr herzlich für die Überlassung des Themas danken. Für seine gute Anleitung und seinen wertvollen Rat bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet. Mein besonderer Dank gilt auch Fräulein Reininghaus für ihre stets hilfsbereite Betreuung.

Lebenslauf

Als Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Wolfgang Dirksen und seiner Ehefrau Kenate Dirksen geb. Kutz wurde ich am 16. Januar 1940 in Deutsch-Krone / Pommern geboren. Von 1946 bis 1950 besuchte ich zunächst die Grundschule in Bensheim, anschließend neun Jahre lang das Gymnasium der Goetheschule an der Bergstraße, wo ich 1959 das Abitur ablegte. Mein Medizinstudium begann ich 1959 in Gießen und bestand dort Oktober 1961 das Physikum. Ich blieb ein klinisches Semester in Gießen und studierte dann ein Semester in Kiel. Wintersemester 1962/63 setzte ich mein Studium in Marburg fort und schloß es 1965 mit dem Medizinischen Staatsexamen ab. Anschließend war ich als Medizinalassistentin an der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg und seit Dezember 1965 am Städtischen Krankenhaus in Darmstadt tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Gießen:

Ankel, Barth, Bettge, Börger, v. Denffer, Grab, Hanle, Meischkel-Artelt, Heiss, Hofmann, Kemkes, Koch, Kröhnke, Kollhäuser, Sandritter, Schostok, Schorn, Schuchardt, Staudinger, Thauer, Voegt, Weller, Winter.

In Kiel:

Doerr, Graeber, Hörmann, Holland, Knothe, Reinwein, Wagemann, Wanke.

In Marburg:

Amon, Berendes, Bickel, Braun-Falco, Deicher, Dölle, Ehrhardt, Exner, Gedigk, Gross, Grüter, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Kottmeyer, Linneweh, Löhr, Lübbers, Marx, Maurath, Nieth, Salfeld, Sauer, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Solth, Straub, Streicher, Würterle.

